FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1940 N° 49

THÈSE

présentée pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

Jeanne-Joséphine GAERTNER

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Née à Thionville (Moselle) le 23 mai 1911

Contribution à l'étude du traitement des méningites otogènes par les sulfamides

Président : M. CANUYT, Professeur.

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIÈRE
18, Rue du Peugue, 18

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1940 N°

THÈSE

présentée pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

Jeanne-Joséphine GAERTNER

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Née à Thionville (Moselle) le 23 mai 1911

Contribution à l'étude du traitement des méningites otogènes par les sulfamides

Président : M. CANUYT, Professeur.

BORDEAUX

IMPRIMERIE BIÈRE

18, Rue du Peugue, 18

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

	MM.
Doyen	A. FORSTER, ✻, ✪ I.
Assesseur	G. SCHAEFFER, ✻, ✪ I.

PROFESSEURS TITULAIRES

	MM.
Clinique médicale B.	AMBARD, ✻, ✪ I.
Embryologie et tératologie	ANCEL, ✻, ✪ I.
Clinique neurologique	BARRÉ, ✻, ✪ I.
Histologie	BOUIN, ✻, ✪ I.
Clinique O. R. L.	CANUYT, ✻, ✪ I.
Anatomie	FORSTER, ✻, ✪ I.
Clinique chirurgicale A.	N...
Chimie biologique	NICLOUX, ✻, ✪ I.
Hygiène et Bactériologie	OBERLING, ✻, ✪ A.
Clinique dermatologique	PAUTRIER, ✻, ✪ I.
Clinique psychiatrique	PFERSDORFF, ✻, ✪ I.
Clinique ophtalmologique	REDSLOB, ✻, ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	REEB, ✪ I.
Clinique infantile	ROHMER, ✻, ✪ I.
Physiologie	SCHAEFFER, ✻, ✪ I
Pharmacologie et Médecine expérimentale	SCHWARTZ, ✪ I.
Médecine légale et Médecine sociale	SIMONIN, ✻, ✪ A.
Hydrologie et climatologie	VAUCHER, ✻, ✪ I.
Physique biologique	VLES, ✻, ✪ I.
Clinique chirurgicale B.	WEISS, ✻, ✪ A.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Histologie	ARON, ✻, ✪ I.
Anatomie	BELLOCQ, ✻, ✪ I.
Anatomie pathologique	GERY, ✪ I.

CHARGES DE COURS ET AGREGES

MM.	MM.	MM.
CALLOT	HANNS, ✻, ✪ I.	WARTER
GUNSETT, ✻, ✪ I.	JUNG	GELMA, ✻, ✪ I.
KAYSER, ✪ A.	KELLER, ✪ I.	HUMBERT, ✻, ✪ A.
ROMEY, ✻, ✪ A.	KLEIN M. M.	KREIS, ✪ A.
TULASNE	REISS	WOLF, ✻, ✪ A.
FONTAINE, ✪ A.	WAITZ	THIVOLLE, ✪ A.

CHARGES D'UN COURS COMPLEMENTAIRE

M. ROEDERER, ✪ I. M. MEYER Marcel, ✪ I. M. SIMON, ✻, ✪ A.
ADLER ✪ I.

PROFESSEURS HONORAIRES

M. CHAVIGNY, ✻, ✪ I. M. STOLZ, ✻, ✪ I. M. WEILL, ✻, ✪ I.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543524_0149

A MA MERE

A MON PERE

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur G. CANUYT

Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de ce travail et nous prodiguer une aide efficace dans sa réalisation.

Qu'il veuille bien trouver ici le modeste témoignage de notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur ROHMER

Qui, durant les années passées dans sa clinique, nous a témoigné toute sa bienveillance et à qui nous devons notre formation pédiatrique.
Qu'il en soit vivement remercié.

A Monsieur le Professeur AMBARD

Qui fut notre premier maitre d'internat.
Qu'il veuille bien recevoir l'assurance de notre gratitude.

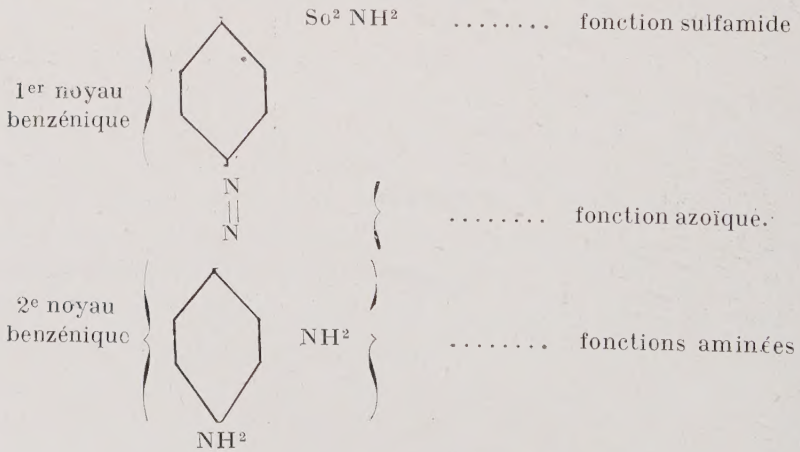
A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE STRASBOURG

moment, rapides et nombreux, autant les efforts tentés dans le domaine de la lutte antiinfectieuse demeurèrent longtemps stériles et décevants. Pourtant les chercheurs ne restèrent pas inactifs et, en particulier dans le domaine des colorants azoïques, de nombreux essais systématiques étaient poursuivis, principalement aux Etats-Unis et en Allemagne, essais auxquels sont liés les noms de Lockemann et Ulrich, de Tschitschiabine et Seide, de Dohrn et Diedrich, de Jacoby et Heidelberger.

Ce n'est qu'en *1935* que furent poursuivis des essais cliniques et expérimentaux sur des matières colorantes nouvelles réellement très actives. Les travaux expérimentaux de *Domagk* sur l'infection streptococcique devenus désormais aussi classiques dans l'histoire de la thérapeutique que les résultats de Morgenroth sur les pneumocoques se trouvèrent rapidement confirmés par les travaux de Bosse, Grübe, Frühling, Tomeschat, Meyer, élèves de Burgers en Allemagne, de Levaditi et Vaisman, de Tréfouel, Nitti et Bovet et de Poulain en France, de Colebrook, de Buttle et Grey en Angleterre.

Ce nouveau colorant azoïque, la *sulfamidochrysoïdine* essayé en premier lieu à l'Hôpital sous le nom de Streptozon, puis de prontosil fit preuve d'une si remarquable activité qu'il revint au laboratoire où ses propriétés furent mises en évidence sur l'animal.

La formule chimique du prontosil est la suivante :

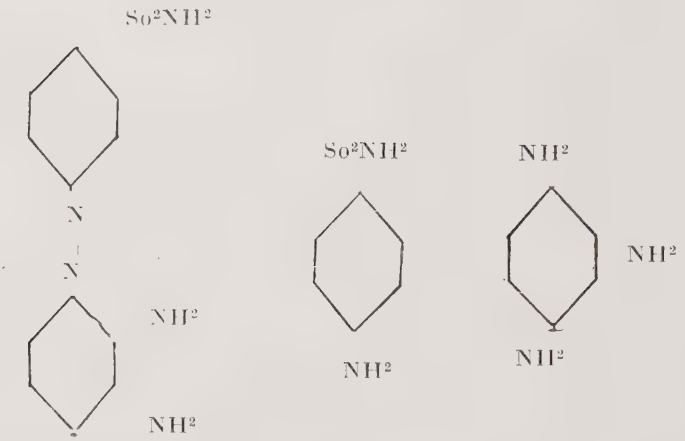


Elle peut être ainsi analysée : un premier noyau benzénique à fonction sulfamide — $So^2\ NH^2$; un second noyau benzénique à deux fonctions aminées — NH^2, ces deux noyaux étant reliés entre eux par la fonction azoïque — N = N — *caractéristique* de cette série de colorants azoïques dont certains termes avaient déjà donné des résultats remarquables dans le traitement des maladies protozoaires. On comprend que les chercheurs allemands aient attribué à la fonction azoïque — N = N — une influence prépondérante sur les propriétés antibactériennes de la série du Prontosil.

Les recherches antérieures de *Fourneau* et de ses collaborateurs poursuivies à l'*Institut Pasteur* dans la lutte contre la syphilis et les trypanosomiases avaient conduit M. et Mme J. Tréfouël, F. Nitti et D. Bovet à la connaissance de certaines règles de chimiothérapie. Ces derniers auteurs ont rapidement tenté de vérifier l'exactitude de ces règles dans le nouveau domaine et c'est dans ce même laboratoire de l'Institut Pasteur qu'ils ont repris l'étude chimique et expérimentale de la série des sulfamidochrysoïdines.

Les premières modifications portèrent sur le second noyau du prontosil : remplacement des fonctions NH^2 par d'autres fonctions, en particulier des fonctions phénoliques O H; introduction de fonctions supplémentaires dans le noyau, etc... Tous les corps ainsi obtenus étaient, à peu de chose près, aussi actifs les uns que les autres. Il a semblé logique d'admettre alors que tous ces azoïques si différents pourraient, dans l'organisme, libérer un corps actif *unique*.

La double liaison — N = N — est fragile; elle se réduit très facilement, c'est-à-dire qu'elle se coupe avec fixation d'hydrogène et formation de deux fonctions aminées NH^2, ce que l'on peut réaliser aisément dans un tube à essais en ajoutant simplement à la solution du prontosil un peu d'hydrosulfite ou d'un autre réducteur (la réaction se manifeste par la décoloration immédiate de la solution, les nouveaux corps obtenus étant l'un et l'autre incolores). Cette coupure peut se présenter par les formules suivantes :



Sulfamidochrysoïdine p. amino-phényisulfamide triaminobenzène
1162 F

D'autre part, toutes les transformations chimiques effectuées sur le premier noyau benzénique du prontosil aboutissent à la suppression de l'activité thérapeutique, il devenait évident que ce *premier noyau* était la partie essentielle et dès 1935, M. et Mme J. Tréfouël, Nitti et Bovet préparèrent sous le *N°* 1162*F*, le para-*aminophénylsulfamide*.

Expérimentation.

L'essai de ce corps sur la streptococcie de la souris, effectué pour la première fois par ces auteurs dans le laboratoire du Dr Salimbéni fut concluant : son activité était au moins égale à celle du prontosil.

Très rapidement ces résultats furent confirmés en France et à l'étranger, en particulier en Angleterre par Buttle, Gray et Stephenson, qui guérissaient leurs souris dans la proportion de 50 % avec le para-aminophénylsulfamide, et de 17 % avec le prontosil, aux doses analogues de 0,002 gr. *per os*, huit fois en douze jours. En Amérique, Long et Bliss obtenaient 100 % de survies en donnant aux souris 0,09 gr. en sept jours

de 1162F par voie sous-cutanée, alors que dans les mêmes conditions ils n'observaient que 75 % de survie, avec une dose double de prontosil. Rosenthal, Bauer, Branham, Raiziss, Severac, Moetsch arrivaient à des conclusions analogues, la supériorité d'action du para-aminophénylsulfamide étant encore plus accusée lorsqu'il s'agit de la voie sous-cutanée. Ceci s'explique par le fait que la chrysoïdine se coupe plus difficilement lorsqu'elle est injectée que lorsqu'elle est absorbée par voie buccale. Alors que le pneumocoque, le méningocoque et surtout le gonocoque sont ou peu sensibles, ou insensibles à la thérapeutique par la sulfamidochrysoïdine, quelles que soient les voies d'introduction et les doses utilisées, *au contraire* le para-aminophénylsulfamide au cours des années se révélait actif sur le méningocoque (Buttle, 1936, Provn, 1937, Rosenthal, 1937), sur le pneumocoque Buttle (1937), Rosenthal (1937), Cooper (1937) et une série d'autres germes tels que le bacille typhique, para-typhique, aertricke, les pasteurella, etc... son action sur les anaérobies (Bohlmann, 1937), le colibacille (Kenny, 1937), le gonocoque (Dees, 1937), etc...

Comment agit le para-aminophénylsulfamide ?

La sulfamidochrysoïdine est inopérante *in vitro*. *In vivo* elle agit parce qu'elle est rapidement transformée en sulfamide et ce dernier agit dans le tube à essai comme dans l'organisme. Divers expérimentateurs et Füller, le premier, ont pu apporter un argument définitif en faveur de la *transformation* du prontosil en sulfamide dans l'organisme : on peut doser et isoler à l'état cristallisé le sulfamide de l'urine et du sang des malades et des animaux traités par le chrysoïdine. En substituant certaines fonctions ou en introduisant des fonctions supplémentaires au sulfamide on obtient des corps nouveaux. Celui qui vous intéressera surtout est le dérivé pyridinique du para-aminophénylsulfamide, *le Dagénan* (ou 693 May et Baker).

Il a fait preuve, sur le pneumocoque, d'une activité expérimentale particulièrement remarquable, supérieure à ce que donne le para-amino lui-même.

De nombreuses théories ont tenté d'expliquer l'efficacité de la sulfamidothérapie sur les maladies microbiennes. On tend à conclure actuellement que les sulfamides exercent directement, et sans transformation préalable, une action toxique sur les germes microbiens qui se trouvent alors particulièrement vulnérables et sont secondairement détruits et éliminés par les processus normaux de défense de l'organisme.

CHAPITRE II

APPLICATION AUX INFECTIONS GENERALES ET SPECIALES

La connaissance de la molécule si simple du para-amino-phénylsulfamide a situé le problème du mode d'action dans la chimiothérapie antibactérienne. De plus, ce produit s'est montré d'une polyvalence exceptionnelle et déjà de nouveaux dérivés soufrés, en particulier les sulfones, ont fait preuve de propriétés antistreptococciques et antipneumococciques.

En clinique cette polyvalence a été *utilisée* — et nous allons rapidement passer en revue les diverses infections générales ou spéciales dans lesquelles les preuves de l'efficacité de la sulfamidothérapie se sont montrées les plus concluantes.

Dans les pneumococcies.

Les publications sur ce sujet tant en France qu'à l'Etranger sont maintenant innombrables.

Dans les pneumopathies, le 693 est apparu comme bien supérieur au 1162F, autant par sa moindre toxicité que par son activité plus grande. De très belles études cliniques ont été faites par Evans et Gaisford avec le 693, Cain, Cattan et Sikoraw avec le 1162F. R. Benda (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 21 oct. 1938) fait une bonne étude de la sulfamido-pyridine (693) sur le pneumocoque. De même la récente thèse de notre camarade et ami, le Dr A. Weber sur le traitement de certaines pneumopathies de l'adulte mérite d'être signalée. Il rap-

porte les observations de 70 cas de congestions pulmonaires, pneumonies, et broncho-pneumonies traitées par la sulfamido-pyridine. Les résultats du traitement ont été favorables : diminution de la mortalité d'une part, guérison plus rapide de la maladie, d'autre part — avec action préventive vis-à-vis des complications infectieuses dues au pneumocoque telles que la pleurésie purulente. Les effets sont également heureux dans les abcès du poumon à pneumocoques. Si la médication antipneumococcique ne réussit pas toujours à faire éviter l'intervention, elle n'en reste pas moins, en limitant les dégâts, un adjuvant précieux au cours des périodes pré et post-opératoires. Les travaux de Caussade, Neimann, Weill et Thomas sur les affections pleuro-pulmonaires aiguës infantiles apportent une preuve de plus de l'efficacité de la sulfamido-pyridine sur le pneumocoque, les cas résistant au traitement, étant précisément ceux où d'autres microbes sont en cause (certains abcès pulmonaires ou broncho-pneumonies).

Les méningites à pneumocoques.

Les effets du 693 sur la *méningite à pneumocoques*, véritable désespoir des pédiatres sont également très remarquables. Les cas rapportés ne sont pas encore très nombreux dans l'ensemble, mais se multiplient rapidement.

Citons en quelques-uns suivis de guérison : ceux de G. C. Reid et Dyke, de Robertson, de Cunningham, de Monlonguet et Lemoine (premier cas publié en France) de Canuyt, de Caussade, Neimann, Thomas et Kyriacopoulos, etc...

Avant la chimiothérapie par les sulfamidés la méningite à pneumocoque était considérée comme presque toujours mortelle, on voit donc son importance.

Citons enfin le cas de S. C. Dyke qui a guéri par le 693 une septicémie à pneumocoques.

Gonococcies.

C'est au Dagénan encore que sont dues les guérisons rapides des gonococcies.

Il est fréquent dans la pratique d'assister en moins d'une semaine à l'assèchement définitif d'un canal infecté. L'action des dérivés sulfamidés est identique, qu'il s'agisse d'une urétrite totale, d'une blennorragie simple ou compliquée — et aussi bien dans la blennorragie masculine que féminine et souvent même dans la vulvo-vaginite de l'enfant.

Actuellement la chimiothérapie dans la blennorragie tend à remplacer de plus en plus les soins locaux et les cas de guérison par cette médication unique sont déjà nombreux.

D'autres localisations gonococciques ont également été rapidement guéries après l'emploi du dérivé pyridinique : ophtalmie purulente, conjonctivite, en particulier celle du nouveau-né (Magitot, Dollfus).

Méningococcies.

L'action du para-aminophénylsulfamide (1162F) dans les méningococcies est maintenant bien établie.

Deux cas de septicémie méningococcique furent traités avec succès par ce sulfamidé (Schwentker, Gelman et Long; Zendel et Greenberg).

S. B. Dimson a rapporté un cas de méningococcémie sans méningite arrêté au 20e jour de son évolution par le 693, apport diminué toutefois par le fait de guérison quasi-spontanée possible.

De nombreux travaux ont également montré la haute valeur des sulfamidés dans le traitement des *méningites à méningocoques*. Pour ne citer que les observations les plus connues, celles de Armand Delille, Destocquoy, Paillas, Tiffeneau, de H. Tiffeneau et H. Meyer, la thèse parue en 1939 de G. L. Fillatre sur le traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques par les dérivés sulfamidés.

Depuis 1938, de nombreuses observations de guérison de méningite cérébro-spinale par le Dagénan ou le septoplix associés ou non au sérum sont venues confirmer l'efficacité de ces médicaments. Et tout récemment nous venons encore de constater nous-même ces résultats favorables dans une épidémie de méningite cérébro-spinale en Dordogne (février 1940). Nous avons obtenu des succès dans des cas qui semblaient désespérés. Le traitement de la méningite cérébro-spinale par le sérum spécifique a donné des résultats incontestables, surtout par l'emploi de sérums monovalents — mais de nombreux échecs ont été enregistrés imputables à l'âge des sujets (nourrissons) et au type de méningocoque (B). La chimiothérapie par les sulfamides et en particulier le 1162F et le 693 a donné de très beaux résultats et aussi chez le nourrisson.

La sérothérapie et la chimiothérapie n'étant ni l'une, ni l'autre infaillibles, il semble à l'heure actuelle nécessaire de les associer. Toutefois, la plupart des auteurs pensent que de plus en plus la sulfamidothérapie deviendra l'*unique* remède contre les méningites cérébro-spinales.

Streptococcies.

De nombreux travaux expérimentaux ont montré le rôle remarquable du para-aminophénylsulfamide dans les streptococcies, en particulier dans la streptococcie expérimentale de la souris. En clinique, son action préventive et curative est remarquable, non seulement dans les streptococcies pures, mais aussi dans un grand nombre d'infections où ce germe est associé à d'autres microbes (angines, scarlatine...). Dans l'érysipèle les travaux de Gmelin, de Mayer-Heine, de Huguenin, de Bloch-Michel, Conte et Durel affirment l'action remarquable des antistreptococciques dans l'évolution des érysipèles des nouveau-nés, des accouchées et les érysipèles chirurgicaux des membres. C'est particulièrement dans ce traitement de l'érysipèle du nourrisson que les sulfamides montrent leur magnifique pouvoir curateur et la mortalité

est tombée de 80 % à 16 % (Mme Frauklowa-Lodz); dans les septicémies à streptocoques quelle que soit leur origine (cas de guérison rapporté par Huber, Floramel et Duperrat); dans les suppurations (lymphangite, phlegmon, plaie infectée), dans les infections puerpérales aussi bien à titre préventif que curatif.

Méningites à streptocoques.

Enfin une mention spéciale doit être réservée au chapitre des *méningites à streptocoques*. Elles sont rarement observées sans cause décelable (cas de Martin et Delaunay, 1cr cas, publié en France), mais sont dans la grande majorité des cas secondaires à une infection des oreilles ou du nez C'est-à-dire que ce sont *surtout les oto-rhino-laryngologistes* qui sont appelés à soigner cette variété de méningites. Le pronostic de ces méningites autrefois considéré comme très grave, a été profondément modifié par la sulfamidothérapie.

Nous reviendrons d'ailleurs sur ce sujet.

Citons encore à côté du rôle de la chimiothérapie dans les pneumococcies, les gonococcies, les méningococcies, les streptococcies, son efficacité dans certaines staphylococcies et colibacilloses urinaires où les observations se multiplient.

En résumé, la sulfamidothérapie a donné des résultats intéressants et indiscutables dans les infections médicales, chirurgicales et spéciales. Il s'agit donc d'une découverte très importante qui intéresse le médecin, le chirurgien, l'oto-rhino-laryngologiste, le pédiatre, l'urologiste et l'ophtalmologiste.

Notre thèse inaugurale a pour but d'étudier le domaine où l'oto-rhino-laryngologiste aura le plus souvent à appliquer cette thérapeutique, c'est-à-dire dans les *méningites*.

Notre travail traitera donc **des méningites d'origine otogène**.

CHAPITRE III

LES MENINGITES D'ORIGINE O.-R.-L.

Le traitement de la méningite otogène et rhinogène est en quelque sorte le triomphe de la sulfamidothérapie. Il est dirigé avant tout contre le streptocoque. C'est, en effet, l'agent infectant de beaucoup le plus fréquent.

Depuis quelques années on assiste à une véritable transformation du pronostic des méningites O.-R.-L.

Historique avant la sulfamidothérapie.

Jusqu'à l'apparition des sulfamidés, en effet, l'infection était considérée comme presque constamment mortelle.

Les résultats obtenus dans leur traitement depuis l'utilisation de la chimiothérapie organo-soufrée permettent de décrire *deux étapes* historiques dans le pronostic de l'affection avant et après la sulfamidothérapie. Nous allons rappeler les progrès réalisés successivement dans les méningites otogènes et rhinogènes à streptocoques, puis dans celles à pneumocoques.

1. *Les méningites à streptocoques.*

Leur pronostic était extrêmement sévère. En 1935, H.-J. Gray ayant observé un cas personnel de guérison rapporte d'après les statistiques du Cook Country Hospital de Chicago 65 autres cas de méningites à streptocoques guéries de 1900 à 1935.

D'après les 66 cas ainsi réunis, l'auteur constate que le pronostic de l'affection est fatal dans 97 % des cas. T. G. Dwyer (1935) (rapporté par Moulouguet) dans une statistique portant sur 482 cas, ne constatait que 8 guérisons. C. Huber : sur une centaine de cas une seule guérison. Quelques autres cas retrouvés dans la littérature sont rapportés dans la thèse de R. Devernoix (*Pronostic et traitement des méningites septiques otogènes par le para-amino-phényl-sulfamide*, Paris, 1938). Ce sont les observations de : Williams Watson en 1934 (1 cas) ; de Kindler en 1935 (un cas) ; de Traschsler en 1937 (un cas) : la statistique de cet auteur porte sur 28 malades atteints de méningites à streptocoques, dont 21 n'ont pas été traités par la chimiothérapie ; de Tory, 1937 (1 cas de guérison sur 9 malades) ; de Néal T. B. et Apfelbaum E. (1938), 9 cas de guérison de méningite à streptocoque sur 274 cas. F.-F. Schwentker un seul succès sur 37 cas. *Au total* R. Devernoix rapporte 85 guérisons de méningites à streptocoque de 1900 à 1936.

Sans doute, cette statistique ne vise-t-elle pas à être complète, elle a néanmoins une valeur indicative. Les résultats sont inférieurs encore (72 cas), si l'on tient compte seulement des cas où l'identification du streptocoque hémolytique a été certaine. *Par contre*, il est impressionnant de constater le nombre déjà important de guérisons obtenues avec les dérivés soufrés et ce fait est bien mis en évidence dans l'article de Debré et J. Marie (« Schweitz Med. Woch. », 12 déc. 1938) où les auteurs concluent : « De 1900 à 1936, soit en 36 *ans*, R. Devernoix compte 72 guérisons de méningites streptococciques certaines alors que Fourneau cite 80 cas de guérisons après le traitement sulfamidé publiés de 1936 à 1938 donc en 2 *années*. Les premiers cas furent publiés en France par : Philip, Boisserie-Lacroix (1), R. Martin et Delaunay (2) ; Maduro et Pinard (3) ; C. Hubert (4) ; Halphen (5), Ombredanne (6). A l'étranger : Crawthoune, Chytoen et Lucas. F. F. Schwentker, Clason, Morgan, Vitenson et Koustam, Anderson, Arnold, Weinberg, Mellon et Schimm, Néal et Apfelbaum, etc... et

quatre cas de guérison de méningite aiguë d'origine otogène à streptocoques, traités par le 1162F (Septoplix) rapportés par G. Canuyt (Professeur de clinique oto-rhino-laryngologique à la Faculté de Médecine de Strasbourg).

II. *Les méningites à pneumocoques.*

Les méningites otogènes et rhinogènes à pneumocoques étaient considérées comme presque toujours fatalement mortelles.

L'avènement des sulfamides semble modifier le pronostic des infections graves à pneumocoques.

C'est ainsi que la sulfamido-pyridine (693) Dagénan compte à son actif des guérisons impressionnantes de méningites à pneumocoques.

Dans la littérature, en particulier étrangère, plusieurs cas ont été publiés comme des succès inespérés. C'est ainsi que Robertson Cunnigham, après sinusite frontale, ont obtenu des guérisons intéressantes. Reid a rapporté l'histoire d'un enfant de 7 ans chez lequel la rapidité d'amélioration par le 693 fut sensationnelle. Le médicament a commencé à agir 12 heures après l'institution du traitement. En France, quelques cas seulement sont à relever (sauf erreur ou omission); ceux de Caussade, de Bolzinger, de Robertson, de Moulonguet et Lemoyne — tous guéris après l'administration du 693. Citons enfin le cas très intéressant de méningite otogène du professeur Georges Canuyt, traité à la clinique O.-R.-L. de la Faculté de Médecine de Strasbourg et dont nous rapporterons plus loin l'observation.

Les résultats des méningites à pneumocoques, s'ils ne sont pas comparables à ceux obtenus dans les méningites à streptocoques hémolytiques sont néanmoins *favorables* quand on les compare aux premières statistiques qui avaient comporté près de 100 % de décès.

De plus, dans les cas mortels, la maladie a régulièrement

une évolution plus longue que dans les observations antérieures. Un point reste toutefois à souligner : c'est la nécessité toujours aussi impérieuse de l'*acte chirurgical*. Tous les auteurs insistent bien sur ce fait. Il y a obligation à pratiquer d'urgence la mastoïdectomie ou l'évidement pétro-mastoïdien ou même la craniectomie large décompressive.

CHAPITRE IV

UTILISATION PRATIQUE DE LA CHIMIOTHERAPIE SULFAMIDEE DANS LES MENINGITES SEPTIQUES

Comment, en pratique, utiliserons-nous cette thérapeutique chimique ? Son utilisation pose plusieurs problèmes :

I. *Les indications thérapeutiques* : Quel médicament faut-il employer ?

II. *La modalité de la thérapeutique* : Sous quelle forme et par quelle voie faut-il administrer le médicament ?

III. *La posologie du médicament* : Quelle quantité de sulfamides faut-il employer, et pendant combien de temps ?

IV. *Les incidents et les accidents* : Quels incidents et quels accidents peuvent survenir au cours du traitement ?

V. *Les abus* : Quels sont les abus de cette médication ?

I. Indications thérapeutiques. Quel médicament faut-il employer ?

Sans entrer dans les discussions concernant l'efficacité, la toxicité propre à chaque dérivé soufré, il nous paraît utile d'énumérer les principales formes médicamenteuses offertes en France aux praticiens. En voici la liste :

Voie buccale.

A) *Produits azoïques colorés.*

1° Chlorohydrate de sulfamido-chrysoïdine (Prontosil).

2° Sulfamido-chrysoïdine carboxylée (Rubiazol actuel).

B) *Produits blancs.*

1° 1162F : para-amino-phényl-sulfamide, souvent appelé sulfamide tout court, Septoplix, Néo-Coccyl, Lysococcine, Prontosil album.

2° 46 R. P., dérivé benzylé sur l'amine aromatique du précédent : benzyl-amino-benzène-sulfamide (Septazine).

3° 1399F qui est une sulfone : de (p. acédylamino-phényl) sulfone (Rodilone).

4° 693 M. et B, dérivé pyridinique sur l'amine de la sulfamide (et non sur l'amine aromatique) du 1162F : a (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine (Dagénan).

Voie parentérale.

A) *Produits azoïques.*

1° Prontosil injectable, dérivé naphtalénique.

2° Rubiazol injectable, dérivé sodé du produit buccal.

B) *Produits incolores.*

1° Solution de 1162F soit dans l'eau à 0,8 ou 0,85 %, soit dans la méthylacétamide à 25 % (lysococcine injectable).

2° Solution à 6 % d'un dérivé complexe du 1162F (Soluseptazine).

3° Solution à 25 % ou à 33 % du sel sodique du 693 (Soludagénan).

Pour les raisons théoriques et expérimentales exposées au début de notre travail, raisons vérifiées par la clinique, il semble à l'heure actuelle et c'est l'opinion de notre Maître le Professeur Canuyt qu'il est préférable d'utiliser le para-amino-phényl-sulfamide (1162F) Septoplix comme agent chimique au cours des méningites aiguës à streptocoques et la sulfamido-pyridine — (693) Dagénan, au cours des méningites à pneumocoques — à la fois pour leur activité plus grande et leur toxicité moindre.

II. Modalité de la thérapeutique. Sous quelle forme et par quelle voie faut-il administrer le médicament ?

La chimiothérapie organo-soufrée peut être administrée par voie buccale, rectale, intramusculaire, intraveineuse, intrarachidienne. Laquelle ou lesquelles faut-il utiliser ?

La substance administrée par voie buccale ou sous-cutanée est-elle susceptible de passer dans le liquide céphalo-rachidien (L. C.-R.) et de s'y trouver à une concentration suffisante pour être active, ou au contraire est-il nécessaire de la porter *in situ* ? Déjà Colebrook, Buttle et O'Meara avaient constaté que le L. C.-R. d'un lapin ayant reçu des doses importantes de sulfamide possède des propriétés antistreptococciques. Actuellement, depuis les travaux de Fuller, on connaît une méthode de dosage du sulfamide qui permet de rechercher cette substance dans les urines, le sang et le L. C.-R. Proom et Buttle ont constaté qu'après administration du sulfamide par voie buccale à un lapin, cette substance apparaît dans le L. C.-R. à des concentrations *remarquablement élevées*. Cette concentration est suffisante pour exercer une forte action bactéricide *in vitro*. C'est surtout à E. K. Marshall, M. D. Kendall Ewerson, W. G. Cutting que l'on doit une étude complète de la question. Non seulement, les auteurs signalent la présence du sulfamide dans le L. C.-R. de l'homme, à une concentration notable après administration buccale ou sous-cutanée de cette substance, mais encore ils précisent les variations de concentration en fonction des doses administrées.

On conçoit l'*importance* de ces recherches pour l'établissement de la *posologie* dans le traitement des méningites. Ainsi ces auteurs constatent que la résorption du sulfamide par le tractus gastro-intestinal et le passage dans le sang est rapide. Elle est généralement complète ou presque au bout de quatre heures. D'ailleurs, la pénétration du sulfamide dans le L. C.-R. n'est pas moins rapide, ni sa concentration moins élevée, après administration sous-cutanée ou buccale de la substance, à condition toutefois d'administrer, par cette

dernière, des doses deux fois et demi plus élevées que par la voie sous-cutanée.

a) *Voie d'administration buccale du médicament.*

Il ressort de ces travaux que le sulfamide peut être administré par voie buccale et que son passage dans le L. C.-R. est assez rapide et important pour qu'il ne soit pas indispensable de recourir à la voie intrarachidienne. Mais pour obtenir *rapidement* une *forte* concentration et la maintenir, il faut administrer une première dose importante de l'ordre de 0 gr. 05 par kilogramme (1 à 3 grammes pour un sujet de 60 kg.), puis, après six à huit heures, prescrire toutes les deux ou trois heures des doses plus faibles ; *au total 6 gr. de sulfamide par 24 heures.*

On utilise le souvent plus la forme de comprimés dosés à 0,50 centigrammes en France et d'une façon générale 0,30 centigrammes par comprimé à l'étranger. On donnera donc 12 comprimés dosés à 0,50 gr. par jour.

Le médicament est administré d'après la majorité des auteurs par doses fractionnées de 0,50 gr. toutes les 2 ou 3 heures en raison de l'élimination rapide du médicament. On associe l'administration de bicarbonate de soude à chaque prise pour éviter l'acidose. Il semble qu'il y a intérêt à donner le médicament plus fréquemment, au début toutes les heures puis toutes les deux heures. La voie buccale sera le plus souvent utilisée à cause de la commodité de son emploi.

b) *Voie d'administration intrarachidienne du médicament.*

On utilise en général la solution à 0,8 ou 0,85 % préparée à l'Institut Pasteur de Paris dans le Laboratoire de M. Fourneau. La valeur de ce mode d'administration n'est pas reconnue par tous les auteurs. Pour certains elle paraît même inutile. La plupart la considèrent comme un adjuvant nécessaire. D'une part, en effet, il n'a été constaté aucun accident ou

incident supplémentaires du fait de l'administration intrarachidienne du 1162F. D'autre part, il semble qu'il y ait des avantages incontestables à associer cette voie d'administration du sulfamide à la voie buccale.

Le premier de ces avantages est la *nécessité* qu'elle entraîne des ponctions lombaires répétées. Nous verrons plus loin l'*intérêt* que celles-ci possèdent quant à la thérapeutique et au pronostic.

Le second avantage résulte de l'action *in situ* du p. aminophénylsulfamide en réalisant *immédiatement* une forte concentration du médicament et permet ainsi un gain de temps.

Cet avantage que présentent les injections intrarachidiennes lors du traitement d'attaque des méningites septiques, elles le conservent encore dans l'évolution même de l'affection, permettant d'agir contre une diminution possible de l'assimilation buccale par suite de vomissements par exemple, ou de l'assimilation dans le L. C.-R. par modification de la perméabilité méningée. Dans les formes particulièrement sévères et tenaces, où il faut frapper vite et fort il peut y avoir intérêt à *associer* la chimiothérapie buccale et intrarachidienne.

c) *Autres voies d'administration.*

Elles constituent des voies d'administration ou d'appoint qui pourront être adjointes aux voies buccales et rachidiennes en cas de difficultés dans l'application de celles-ci. C'est-à-dire avant tout en présence des *vomissements* si fréquents au cours des méningites et par lesquels les malades rejettent une partie du médicament absorbé par voie buccale, sans que l'on puisse en préciser la quantité assimilée. La voie rectale constitue la voie de suppléance de choix de la sulfamidothérapie. Ce mode d'administration a été étudié dans sa thèse par Gordinski (1938). D'après lui, il permettrait de réaliser une concentration sanguine plus stable et d'espacer les prises ; il permettrait également de retarder notablement l'élimination du médicament. Les voies sous-cutanées, intramuscu-

laires, intraveineuses, sont moins utilisées, ne permettant qu'une administration minime du médicament.

III. **La posologie.**

Pour établir la dose quotidienne, le praticien devra tenir compte de nombreux facteurs : âge, poids du malade, gravité du cas. La répartition des doses au cours de 24 heures constitue un autre problème important, surtout dans les premiers jours, car elle peut modifier notablement la concentration sulfamidée du sang qui est si importante pour assurer à l'action thérapeutique toute l'intensité désirable.

La chimiothérapie d'une méningite septique aiguë otogène comporte :

Un traitement d'attaque qui doit être appliqué précocément et pratiqué intensément. Il faut frapper vite et fort. Il pose deux problèmes, celui de la quantité de médicament à administrer et celui de la durée de cette administration.

Un traitement d'entretien basé sur l'examen clinique du malade et sur les résultats fournis par l'examen physique, cytologique et bactériologique du L. C.-R.

Enfin un traitement de surveillance pour éviter les rechutes.

Nous verrons plus en détail cette posologie lorsque nous parlerons de la conduite de l'oto-rhino-laryngologiste en présence d'une méningite otogène ou rhinogène.

IV. **Les incidents et les accidents de la sulfamidothérapie.**

La plupart des corps chimiques actifs en thérapeutique humaine sont, du fait même de leur activité, doués d'un certain pouvoir toxique. Les dérivés organiques du soufre ne font pas exception à cette règle, et sans être dangereux, ils doivent être maniés avec prudence et prescrits seulement après un examen clinique attentif du fonctionnement normal des principaux viscères.

R. Martin et *A. Delaunay* ont précisé les incidents et les accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre (1938). Nous résumons ci-dessous les grandes lignes de ce travail. Parmi les accidents de gravité d'ailleurs très inégale, bien que la nature du produit employé ne soit pas sans importance, il semble que le *terrain* en conditionne souvent la fréquence et la gravité ; quel que soit le sulfamide en cause, les accidents sont cliniquement très analogues.

Les auteurs distinguent les incidents immédiats et précoces d'une part, et les incidents tardifs d'intoxication, d'autre part. Ce classement paraît s'accorder avec la pathogénie (discutée d'ailleurs) : les premiers sembleraient dus à l'intolérance, au biotropisme, les autres sembleraient être une intoxication.

Les *accidents du début* sont tantôt précoces, se montrant du 3e au 12e jour du traitement, tantôt même immédiats, quelques heures seulement après le début du traitement. Très divers ces accidents donnent l'alarme et permettent au médecin de fixer sa ligne de conduite. Parmi les *accidents immédiats* les plus fréquents sont : la céphalée, une asthénie, des vertiges ou de la somnolence pouvant aller jusqu'à la prostration.

Ce peuvent être aussi des troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée ou des troubles urinaires allant de la simple irritation des muqueuses des voies d'excrétion à la rétention d'urine suivie d'albuminurie.

On peut encore observer un amaigrissement soudain ou des accidents analogues aux accidents anaphylactiques ; élévation thermique avec chute de la tension ; œdème de la face, du scrotum, gonflement des paupières et larmoiement, érythèmes, urticaires, phénomènes sans durée et sans gravité, mais que le médecin ne doit pas méconnaître.

Les *accidents précoces* (début du 8e au 13e jour) sont moins fugaces. La *cyanose* est le plus fréquent, surtout avec une forte posologie. La peau, la muqueuse, la conjonctive, les ongles ont une teinte bleu violacé qui disparaît d'autant plus vite en général qu'on aura aussitôt suspendu le traitement.

Les *éruptions* sont plus rares (6 % pour Durel). Ce sont des érythèmes rubéoliformes, morbilliformes ou scarlatiniformes avec souvent fièvre à 40°. Tous accidents bénins. Une brusque poussée thermique isolée dans ces mêmes jours peut se produire. Elle ne paraît pas être une raison suffisante pour interrompre la cure.

A cette époque aussi peuvent se voir : des troubles digestifs (surtout chez la femme), des ictères.

Un rein antérieurement taré éliminant trop lentement le médicament peut, par accumulation, être irrité et il peut apparaître un certain degré d'acidose que les alcalins combattent efficacement.

Les *accidents tardifs* beaucoup plus graves, mortels parfois, sont plus rares et souvent dus à un traitement prolongé, surtout si le malade est taré.

Nous n'insisterons pas sur certains d'entre eux : troubles hépatiques (ictère) et rénaux (anurie transitoire, hématurie). Plus importantes sont les *toxicodermies*. Il s'agit tantôt d'une dermatite exfoliatrice, tantôt d'une toxicodermie avec gros œdème et éléments papulo-maculeux. Ces accidents peuvent s'accompagner de fièvre et d'albuminurie. Les complications nerveuses sont également variées. Certaines sont rares : névrites des nerfs craniens, etc... le plus souvent il s'agit de polynévrites des membres inférieurs.

Les accidents tardifs les plus graves de beaucoup et qui peuvent amener la mort sont du domaine *hématologique*. La complication la moins fréquente et la moins grave est la *méthémoglobinémie*. Pure, elle semble tenir à une idiosyncrasie et disparaît en 24 heures en général.

Il en est autrement de la *sulfhémoglobinémie*, due à l'entraînement dans le sang par le sulfamide de l'hydrogène sulfuré contenu dans le tractus digestif et à sa combinaison avec l'hémoglobine (spectroscopie). Elle peut n'apparaître que 6 semaines après le début du traitement. Elle produit une cyanose intense surtout marquée aux lèvres et aux ongles. Son pronostic est sérieux, surtout chez les anémiques. Plus grave encore est l'*agranulocytose* à laquelle prédispose

toute leucopénie préalable quelle qu'en soit la cause et les associations médicamenteuses. Elle semble le plus souvent mortelle. Divers auteurs ont observé des anémies profondes, sans leucopénie, d'évolution rapide mais susceptible de guérir par les transfusions.

Les *incidents* ayant pour origine des phénomènes d'idiosyncrasie ou d'intolérance n'exigent pas l'interruption du traitement d'une façon définitive; mais il est parfois préférable de le *suspendre momentanément*. Les *accidents* d'intoxication nécessitent toujours en revanche l'**arrêt** de la sulfamidothérapie.

En général, il ne faut pas continuer cette thérapeutique plus de 15 jours, et dépasser une dose totale de 60 grammes.

Avant et pendant la cure *les précautions suivantes* sont à observer : Rechercher dans les antécédents du malade l'existence de lésions rénales ou hépatiques, d'anémie, d'asthme, d'urticaire, qui commandent la prudence dans l'administration du médicament.

Eviter toute association médicamenteuse, en particulier composés soufrés, sels d'or et arsenic.

Donner des boissons sucrées et bicarbonatées en grande quantité. Pratiquer un examen médical complet et des examens sanguins systématiques. Il faut absolument *proscrire* les purgatifs salins tels que le sulfate de soude ou de magnésie qui donnent des combinaisons dangereuses avec les sulfamides.

V. **Les abus en sulfamidothérapie.**

C'est là une question dont on se préoccupe rarement mais qui mérite néanmoins d'être étudiée.

Noël Fiessinger (*Journal des Praticiens*, mars 1939) donne sur la sulfamidothérapie les conseils de prudence suivants : Les sulfamides n'échappent pas à la règle de chaque nouvelle thérapeutique, c'est-à-dire que ces médications sont aussi devenues l'objet d'un engouement qui rapidement tombe

dans l'exagération et l'abus. Le même phénomène intéresse les sulfamides de la série jaune chrysoïdine (rubiazol), que les sulfamides de la série blanche (septazine, septoplix, dagénan, etc...) Noël Fissinger divise les abus en abus d'indication, abus de doses, abus de durée.

Abus d'indication.

Les sulfamides agissant sur un grand nombre de microbes (gonocoque, streptocoque, pneumocoque, etc...), il ne faut pas en conclure qu'ils doivent être les panacées de la thérapeutique infectieuse. Comme toute thérapeutique active, la sulfamidothérapie n'est pas toujours inoffensive. Nous venons de le voir au chapitre précédent. Il est inutile pour une maladie bénigne (coryza, grippe éphémère, etc...) d'employer de ces armes vulnérantes.

Il y a une autre erreur, l'abus de cette thérapeutique chez les vieillards, les albuminuriques, les cardiaques, les tuberculeux... Si vraiment il y a indication à l'employer chez ces malades, une observation minutieuse du sang est nécessaire.

Abus des doses.

Ce que nous venons de dire fait entrevoir l'importance des doses. Il n'y a pas une dose pour les sulfamides, il y a *la dose* que supporte le malade et encore faut-il répartir cette dose autant que possible dans la journée et dans la nuit (toutes les 2 ou 3 heures). Enfin il faut savoir que la toxicité est davantage le fait du terrain que de la dose employée.

Abus de durée.

Les sulfamides sont des médicaments à action de masse. Quand ils agissent, c'est en 24 heures ou 48 heures que l'on s'aperçoit de leur influence. Dans les infections graves comme les méningites, l'action se fait parfois attendre et il faut continuer. Mais alors, dès qu'une amélioration importante survient, il y a intérêt à diminuer les doses en se guidant sur l'état général du malade et surtout sur l'étude du L. C.-R.

CHAPITRE V

CONDUITE DE L'OTO-RHINO-LARYNGOLOGISTE EN PRESENCE D'UNE MENINGITE OTOGENE OU RHINOGENE

Un oto-rhino-laryngologiste, au lit d'un malade, pose le diagnostic de méningite otogène ou rhinogène. Comment se comportera-t-il ? Quelle sera sa ligne de conduite en face d'une méningite ?

Avec A. Moulonguet, J. Piquet et P. Delobel (1935) il faut distinguer dans le traitement des méningites septiques otogènes ou rhinogènes :

Le traitement *indirect* ou *étiologique* qui consiste à supprimer le foyer infectieux otogène ou rhinogène source d'inoculation des méninges.

Le traitement *direct* de la méningite elle-même qui s'efforce soit de détruire les germes microbiens ou leurs toxines, soit de drainer les espaces sous-arachnoïdiens.

En somme ce traitement sera *médico-chirurgical* par l'association :

de l'acte chirurgical;
des ponctions lombaires répétées;
de la sulfamidothérapie.

I. L'acte chirurgical. Valeur de ce traitement.

Nous ne développerons pas le traitement chirurgical, qui a été traité en détails dans la thèse de R. Devernoix (*Pronostic*

et traitement des méningites septiques otogènes par le para-amino-phénil-sulfamide, Paris, 1938).

Nous nous contenterons de dire que le traitement chirurgical doit avoir pour but de *supprimer le foyer causal* de l'infection et d'éviter ainsi de nouveaux essaimages microbiens dans les espaces sous-arachnoïdiens. Le traitement chirurgical a une *importance primordiale*. Il doit être précoce, immédiat. L'ouverture large des cavités auriculaires ou sinusales s'impose. L'opérateur devra se laisser guider par les lésions ou les rechercher partout où elles peuvent logiquement exister, quelle que soit la date de l'otite, quel que soit le degré de réaction de la mastoïde.

Il reste à la *base* du traitement des méningites de nature otogène ou rhinogène. Le traitement médical serait voué en général à un échec si le foyer causal n'était pas correctement drainé, ou mieux, supprimé. La collaboration médico-chirurgicale est donc, dans ces méningites, particulièrement utile et indispensable.

II. **Traitement direct de la méningite. Traitement médical.**

Ce traitement consiste essentiellement dans :

1° L'administration des sulfamides,

2° Le drainage des espaces sous-arachnoïdiens par les ponctions lombaires répétées.

Il a été bien décrit par René Martin (*Paris-Médical*, novembre 1938). Nous emprunterons en partie ce qui suit à cet auteur.

1° *Administration des sulfamides.*

Dans ces méningites graves presque essentiellement à streptocoques ou à pneumocoques, il faut frapper vite et fort, et introduire directement dans l'organisme le maximum du produit actif. Pour lutter avec succès contre l'infection ménin-

gée, il faut en effet obtenir un taux de concentration de sulfamide dans le L. C.-R. supérieur à 4 milligrammes pour cent et si possible 6, 7 ou 8 milligrammes. Or, ce taux de concentration dans le L. C.-R. n'est obtenu qu'en donnant au malade 0 gr. 10 à 0 gr. 15 de sulfamide par kilogr., soit chez l'adulte 12 à 18 comprimés dosés à 0 gr. 50 dans les 24 heures. Lorsque le sulfamide n'est pas donné à l'état libre, mais sous forme de combinaisons, il faut administrer, pour arriver à la même dose de sulfamide, un nombre plus considérable de comprimés par jour. Il peut arriver que le taux nécessaire n'est jamais atteint dans le L. C.-R.

Le traitement médical des méningites otogènes ou rhinogènes par les sulfamides comporte, comme nous l'avons déjà vu, un traitement d'attaque, un traitement d'entretien et un traitement de surveillance.

Traitement d'attaque :

Il consiste dans l'administration du sulfamide par la bouche et par la voie rachidienne.

Par la bouche : Chez l'enfant, on donne en général 15 centigrammes par kil. de poids. Le médicament s'éliminant rapidement, il y a avantage, pour que l'organisme soit certainement imprégné par le produit, à *fractionner* les doses; aussi administre-t-on la dose totale en 8 ou 12 prises par 24 heures, à raison d'une prise de 50 centigrammes toutes les trois heures ou toutes les deux heures. Souvent, on administre le médicament le jour, toutes les deux heures, et la nuit, toutes les trois heures.

Par la voie intrarachidienne, l'administration sera quotidienne durant les premiers jours.

Après avoir retiré par ponction lombaire selon l'âge 10 à 20 centimètres cubes de L. C.-R., on injectera une quantité égale ou un peu inférieure d'une solution de sulfamide à 0,85 % ou de soludagénan (suivant le microbe causal) préalablement tiédi au bain-marie.

Il a été nettement démontré (R. Martin, M. et Mme Tréfouël, Nitti et Bovet), que le taux de concentration du sulfamide dans le sang et le L. C.-R. pour une dose déterminée, n'atteint son maximum qu'après trois ou quatre jours; pendant les premiers jours, on ne saurait donc trop conseiller, dans les méningites où il faut frapper vite et fort, d'*associer* à la médication *per os*, l'administration du produit par la voie rachidienne.

A la période du début des méningites purulentes, lorsque les méninges sont profondément lésées, elles sont souvent peu perméables au sulfamide et en laisse filtrer une quantité insuffisante. Aussi, est-ce là un second argument justifiant l'administration du sulfamide par voie rachidienne. De plus les ponctions lombaires quotidiennes pratiquent le *drainage* des méninges, qui a un rôle favorable sur l'évolution de la maladie.

La voie buccale et la voie rachidienne restent pour la plupart des auteurs les voies d'administration normales du produit. Lorsque le malade a des vomissements répétés on est obligé d'avoir recours aux voies *intrarectales* et *sous-cutanées*, qui toutes deux sont inférieures à l'administration buccale, comme nous l'avons déjà dit dans un précédent chapitre.

Traitement d'entretien :

Le traitement d'attaque tel qu'il vient d'être exposé sera poursuivi trois, quatre, cinq jours, selon les cas; par la suite, on pourra progressivement diminuer les doses en se basant sur l'*examen clinique* et sur les *résultats fournis par l'étude du L.-C.-R.*

L'examen clinique :

Cet examen montre, en général, une amélioration rapide. La température tombe en deux, trois ou quatre jours de 40° aux alentours de 38°; les raideurs diminuent et surtout, le malade sort de sa torpeur, reprend toute sa lucidité et n'accuse plus des céphalées.

L'étude du L. C.-R. :

Cette étude donne aussi de précieux renseignements et nous ne saurions trop insister sur son importance.

En dehors du drainage des espaces sous-arachnoïdiens, il permet par son étude cytologique et bactériologique de juger de l'évolution de la maladie et de l'efficacité de la thérapeutique. La ponction lombaire journalière est une biopsie méningée quotidienne comme le dit R. Devernoix. Nous verrons, en outre, l'importance du dosage des sulfamides dans le L. C.-R. pour la posologie. *Il faut suivre le malade* « l'aiguille à P. L. à la main ». Le liquide, franchement purulent avant le traitement, s'éclaircit et devient clair en quatre ou cinq jours.

Les germes diminuent de nombre très rapidement; après 24 heures en général, on n'en retrouve plus à l'examen direct et on ne peut les mettre en évidence que par la culture. Après 3 ou 4 jours, les germes ont complètement disparu, les cultures restant stériles.

La réaction cellulaire diminue d'abord rapidement puis persiste pendant assez longtemps, aux alentours de 60, puis 30 éléments à cellule de Nageotte.

Le pourcentage des polynucléaires et des lymphocytes se modifie profondément. Alors qu'au début, et avant tout traitement on trouvait une forte prédominance de polynucléaires, après quelques jours de traitement, et cela jusqu'à la guérison complète, c'est le contraire que l'on observe, les lymphocytes étant toujours beaucoup plus nombreux que les polynucléaires.

L'albumine enfin, bien qu'assez lentement, diminue, puis revient à un taux normal, tandis que le sucre qui, au début, avait presque complètement disparu, réapparaît progressivement.

Tout récemment (février 1940) plusieurs malades atteints de méningite cérébro-spinale, dans le département de la Dordogne et suivis par nous se sont rapidement améliorées, puis ont guéri après l'emploi de sulfamides.

Il faudra enfin, si cela est possible, doser le sulfamide dans le L. C.-R. Cette étude sur laquelle nous avons déjà insistée,

est du plus grand intérêt ; c'est sur elle que l'on peut se baser pour intensifier ou diminuer le traitement par le sulfamide. La perméabilité des méninges au sulfamide, variant selon chaque malade et selon la phase de la maladie, il y a un intérêt primordial à doser, chez le malade, ce produit dans le L. C.-R.

Pour que le 1162F agisse, il faut que sa concentration dans le L. C.-R. soit égale, et si possible, supérieure à 4 milligrammes pour 100 cm³. Si ce taux, après 2 ou 3 jours, n'est pas atteint, c'est que le traitement institué a été trop timide, et il ne faut pas hésiter à augmenter les doses.

Si au contraire, les chiffres trouvés sont élevés 5-6 mgs, c'est que les doses prescrites ont été suffisantes et que les méninges laissent bien filtrer le produit ; dans ces cas on pourra diminuer légèrement les doses et suspendre les injections intrarachidiennes. Le dosage des sulfamides a également un intérêt *pronostique*, et l'on peut dire que les malades qui ont une bonne perméabilité de leurs méninges seront des sujets qui guériront rapidement, tandis que ceux chez qui on obtient péniblement 4 mgs seront beaucoup plus longs à se rétablir.

Tels sont les éléments qui permettent de régler et de doser le traitement d'entretien.

Malheureusement, cette conduite idéale du traitement, c'est-à-dire ponctions lombaires quotidiennes, examen cytologique du L. C.-R., enfin et surtout le dosage des sulfamides, cette conduite idéale, disons-nous, est réalisable exceptionnellement et seulement dans les grands centres spécialement outillés.

En règle générale, après 5 ou 6 jours, le L. C.-R. étant redevenu clair, ne contenant plus de germes et son taux en sulfamide étant suffisant, on peut espacer les ponctions lombaires et diminuer les doses de sulfamide jusqu'à 6 grammes chez l'adulte et à 0,10 gr. par kilo chez l'enfant.

Si malgré la diminution des doses, l'amélioration clinique se poursuit, et que la réaction cellulaire du L. C.-R. s'amende, on pourra par la suite et par *étapes successives*, diminuer pro-

gressivement les doses de sulfamide par la bouche à 0 gr. 05 par kilo, et ne plus faire que de loin en loin une P. L. non plus dans un but thérapeutique, mais uniquement pour *contrôler* l'amélioration cytologique du L. C.-R.

Le traitement, toutefois, devra être *poursuivi assez longtemps*, 15 jours à trois semaines au minimum, même dans les cas les plus favorables, les *rechutes* étant toujours à redouter. Celles-ci se produisent, en général, quand le traitement a été suspendu trop vite, ou que les doses ont été diminuées trop rapidement. Ces rechutes cèdent rapidement à l'effet de doses massives de sulfamide.

Il faut savoir qu'il persiste souvent, et cela pendant des mois, une légère réaction cellulaire du L. C.-R. (30 à 40 éléments à la cellule de Nageotte) et une légère fébricule : 37°2 le matin, 37°8 le soir, qui ne sont pas une contre-indication après 5 à 6 semaines à l'arrêt du traitement.

Traitement de surveillance :

Le malade, une fois guéri devra être averti que les rechutes tardives, bien qu'exceptionnelles peuvent parfois être observées. Dans ce cas, la reprise du traitement sulfamidé amène rapidement la guérison.

Traitement adjuvant :

S'abstenir en général de prescrire d'autres médicaments, les incompatibilités des sulfamides étant encore mal connues. Assurer une bonne diurèse par des boissons abondantes et sucrées. Prescrire chaque jour une petite quantité de bicarbonate pour éviter l'acidose. Eviter surtout les purgatifs salins. Enfin, une *surveillance* toute particulière doit être faite pour se mettre à l'abri des *accidents* de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre.

Par mesure de précaution, toutefois, il faut faire de temps à autre une numération globulaire. La moindre anomalie

leucocytaire doit faire abandonner définitivement les sulfamides.

Il y a intérêt à surveiller l'élimination rénale. Les accidents immédiats ont la plus grande importance comme signes d'alarme, mais ne commandent qu'une suspension temporaire après laquelle des doses prudentes peuvent être tolérées et efficaces.

Ces précautions sont faciles à prendre et permettent de se mettre à l'abri des complications les plus fréquentes de la sulfamidothérapie qui a complètement transformé le pronostic autrefois si sombre des méningites purulentes otogènes et rhinogènes.

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS

La conduite du traitement d'une méningite septique otogène ou rhinogène étant réalisée, comme nous venons de l'exposer, quels sont les *résultats obtenus* par les divers auteurs. Pour cela, il nous suffira de rapporter quelques observations :

Les unes personnelles ;

Les autres non personnelles.

A. *OBSERVATIONS PERSONNELLES.*

Ce sont des cas observés et traités par le professeur Canuyt, directeur de la clin. O.-R.-L. de la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Nous rapportons quatre cas de méningite aiguë d'origine otogène, traités par l'intervention chirurgicale large et le para-amino-phényl-sulfamide, 1162F (Septoplix) ;

Un cas de méningite aiguë otogène à pneumocoque traitée par la sulfamido-pyridine 693 Dagénan ;

Un cas de méningite otogène dont la nature du germe n'a pu être déterminée par suite des circonstances (début octobre 1939), et pour lequel nous pensons, vu l'évolution, être en présence d'une méningite à pneumocoques.

Des 6 malades traités, tous ont guéri.

Observation I

Mastoïdite gauche aiguë avec méningite purifor me sep ique à streptocoques hémolytiques. Intervention chirurgicale. Septoplix. Guérison.

Pierre M..., enfant de neuf ans, est hospitalisé à la clinique O.-R.-L. Service du Professeur Canuyt pour une otite moyenne aiguë suppurée gauche, le 29 mai 1938.

Antécédents. — L'oreille gauche aurait déjà coulé il y a deux ans.

Histoire de la maladie. — L'oreille gauche coule depuis quatre semaines. Depuis cinq jours, l'enfant est mal. Il a des douleurs dans l'oreille gauche et dans la région mastoïdienne avec irradiation dans la nuque.

Examen le 29 et le 30 mai 1938. — Enfant maigre et pâle. Température 37°5. Pas de signes cliniques méningés. Oreille gauche : suppuration muco-purulente et filante. La région mastoïdienne est douloureuse au niveau de la pointe et de l'antre. L'ouverture spontanée du tympan paraissant insuffisante, on pratique une paracentèse le 30 mai. L'examen des autres organes ne montre rien de particulier.

Le 31 mai, brusquement, l'état de l'enfant a changé. Durant la nuit il s'est plaint sans arrêt et il a gémi. Le faciès est plombé. L'enfant a l'aspect d'un infecté. La température monte à 40°. Les signes méningés cliniques font leur apparition : raideur de la nuque, Kernig, céphalées, nausées, etc...

L'examen de l'oreille montre que l'écoulement est très abondant. Le fond de l'oreille est animé de battements. La ponction lombaire permet de retirer sous pression un *liquide louche.* Les cellules sont incomptables. La culture révèle la présence de *streptocoques hémolytiques.* L'intervention d'urgence est décidée.

Intervention chirurgicale. — *Mastoïdectomie gauche.* Craniectomie avec *trépanation décompressive* le 31 mai 1938.

Lésions étendues et diffusées dans tout le bloc mastoïdien. La région temporo-zygomatique est particulièrement malade. Les méninges cérébrales sont mises à nu et paraissent présenter de la pachyméningite. La résection osseuse est faite largement au niveau du toit. Le sinus latéral paraît normal. Les signes cliniques méningés sont très accusés. Le traitement sulfamidé est institué immédiatement. Nous donnons du Septoplix (1162F), un comprimé toutes les trois heures, donc quatre grammes par 24 heures et nous faisons des injections de sérum glucosé et de solucamphre. L'examen bactériologique du pus mastoïdien : streptocoque hémolytique.

Le 1er juin. — Amélioration, légère baisse de la température, l'enfant est plus lucide, mais les signes méningés (quoique moins

prononcés) persistent. Ponction lombaire : *liquide louche*, 4.500 cellules, streptocoques hémolytiques.

Le 2 juin. — Amélioration, mais il y a toujours des signes cliniques de méningite. *Liquide louche, culture stérile.*

Le 3 juin. — Amélioration. Léger Kernig. Pas de céphalées. Pas de raideur de la nuque. Liquide louche. 640 cellules. Culture stérile.

Le 4 juin. — Amélioration nette. Température 37°5. Liquide trouble. 400 cellules. Culture stérile. Nous donnons trois grammes de Septoplix au lieu de quatre par 24 heures.

A partir du 6 juin, l'état de l'enfant devient tout à fait satisfaisant. Le liquide céphalo-rachidien est clair, le 8 juin. Il existe 56 cellules. Les signes cliniques méningés ont disparu.

Le 14 juin, nous donnons seulement deux grammes de Septoplix, l'enfant est bien.

Le 15 juin. — Quitte le service. La famille emmène l'enfant malgré nos conseils de prudence.

En résumé, il s'agit d'une méningite aiguë puriforme septique à streptocoques hémolytiques traitée par l'intervention chirurgicale large suivie de l'administration de Septoplix par la voie buccale à une dose de 4 grammes par 24 heures. Malgré la gravité du cas et le pronostic sévère des méningites avec streptocoques dans le liquide céphalo-rachidien, cet enfant a guéri.

Observation II

Méningite puriforme aseptique otogène. Intervention chirurgicale. Septoplix. Guérison.

Gaston G..., âgé de 7 ans, est adressé à la Clinique oto-rhino-laryngologique le 8 août 1938 pour une méningite aiguë. Depuis quelques semaines, cet enfant est fatigué, a des sueurs nocturnes et se plaint de mal à la tête. Depuis trois semaines, il n'a plus d'appétit et son état général a faibli.

Subitement, l'enfant se plaint de douleurs dans l'oreille gauche et le lendemain un écoulement apparaît. Cette otite moyenne aiguë dure environ une semaine. L'état s'aggrave, les parents conduisent

leur enfant à un otologiste qui porte le diagnostic d'otite moyenne aiguë et de méningite aiguë sur les signes suivants : vomissements convulsions, céphalées, raideur de la nuque, Kernig, etc...

Intervention d'urgence le soir même. — Trépanation mastoïdienne gauche, lésions étendues, purulentes surtout marquées au niveau du sinus latéral. Ponction lombaire; liquide clair, hypertendu, 30 cellules, mais le lendemain le liquide est louche et contient 300 cellules par mmc. Le 6 août, on institue *le traitement avec le Septoplix.* 10 cc., injection intra-rachidienne tous les jours et un trois-quarts de comprimé de Septoplix toutes les trois heures, donc 3 grammes par 24 heures.

Le 9 août 1938, les signes cliniques méningés sont accusés. Le signe de Kernig est marqué. La raideur de la nuque est prononcée, La ponction lombaire : liquide louche. *Les cellules sont incomptables.*

Le 11 août 1938. — Une légère amélioration se manifeste. Les signes méningés persistent, mais ils s'atténuent, le liquide est moins trouble. Il y a 200 cellules par millimètre cube.

Le 12 août 1938. — L'enfant va mieux, il ne vomit plus. Les signes méningés persistent mais sont moins prononcés. Le liquide est clair. Il y a 160 cellules.

Le 13, le 14 et le 15 août. — L'état devient chaque jour plus satisfaisant. Le liquide est clair, il y a 80 cellules. Dans ces conditions, on réduit le Septoplix à la dose de 4 comprimés par 24 heures.

Du 15 au 23 août. — Amélioration persistante chaque jour, les cellules tombent de 80 à 40 puis à 22 cellules.

Le 23 août. — L'état de santé étant de plus en plus satisfaisant, on réduit le Septoplix à deux comprimés par 24 heures.

Le 1er septembre, l'enfant part en bon état.

En résumé, cet enfant fut atteint de *méningite aiguë grave puriforme aseptique* d'origine otogène qui fut traitée par l'intervention chirurgicale large suivie de l'administration de Septoplix. Les cinq premiers jours de l'administration de ce médicament, l'état du malade s'aggrava. Les signes cliniques méningés furent plus marqués. Les cellules furent tellement nombreuses dans le liquide céphalo-rachidien qu'on ne pou-

vait plus les compter : cellules incomptables. Mais le sixième jour nous avons constaté une amélioration nette à l'examen clinique et à la ponction lombaire. Cet enfant a reçu 49 grammes de Septoplix par la voie buccale et 80 cmc. de la solution à 0,85 gr. pour cent par la voie intra-rachidienne.

Observation III

Otorrhée gauche réchauffée. Méningite purifórme. Intervention chirurgicale. Septoplix. Guérison.

Berthe B..., âgée de 30 ans, est adressée à la clinique O. R. L., service du Professeur Canuyt pour un syndrome méningé d'origine auriculaire. Dans le passé, les oreilles auraient été atteintes à plusieurs reprises. Maladie actuelle. Début de l'affection il y a une dizaine de jours par une otite moyenne suppurée gauche. Il y a quatre jours, l'état s'est agravé. La malade a souffert de violents maux de tête et présente des vertiges et des vomissements.

Examen. — A l'entrée, le 4 juillet 1938, on se trouve en présence d'une femme très infectée. Le faciès est plombé, les lèvres sont cyanosées et le regard est angoissé. La malade est obnubilée. Elle répond mal aux questions.

L'examen de l'oreille gauche montre au fond du conduit auditif externe une masse polypoïde, baignant dans le pus et animée de battements. La région mastoïdienne est sensible à la pression. La diminution de l'acuité auditive est très prononcée.

L'examen neurologique montre des signes de méningite : Kernig, raideur de la nuque très accusée et des signes vestibulaires; nystagmus horizonto-giratoire contre-horaire dans le regard latéral droit. L'épreuve des bras tendus montre une déviation à droite. La ponction lombaire donne issue à un *liquide trouble* qui sort sous une forte pression (50 mm.). *Les cellules sont incomptables.* Il y a prédominance de polynucléaires. Culture : pas de microbes.

Intervention chirurgicale d'urgence le soir même. — Evidemment pétro-mastoïdien gauche avec crâniectomie et trépanation décompressive. Lésions fongueuses qui s'étendent jusqu'à l'angle postéro-supérieur du bloc mastoïdien. Sinus latéral d'aspect normal. Mise

à nu des méninges qui sont très congestionnées. Crâniectomie large. Trépanation décompressive. En somme, lésions diffuses d'ostéite avec fongosités.

Traitement médical. — Immédiatement après l'opération, on commence le traitement avec le *Septoplix*. Nous donnons douze comprimés (0,50) par 24 heures en doses fractionnées. La malade est fatiguée. Température : 40°.

5 juillet. — Légère amélioration. Température en plateau à 39°2. La malade paraît plus lucide. Les vomissements ont cessé. Liquide céphalo-rachidien *trouble* et contenant 1.200 cellules par mmc.

6 juillet. — L'état s'aggrave. La malade présente de la diplopie et un nystagmus très accentué dans le regard latéral droit. L'examen psychiatrique montre un état onirique d'origine infectieuse. Liquide trouble avec 930 cellules par mmc. En raison de l'aggravation de l'état général qui fait craindre une issue fatale, on fait une première injection de Septoplix par la voie intra-rachidienne· 20 cmc. Nuit agitée. La malade crie, délire, se débat, cherche à se lever, profère des paroles incohérentes, injurieuses et même ordurières.

7 juillet. — Au réveil, la malade est lucide et reconnaît tout le monde. Elle ne se rappelle pas ce qui s'est passé. La température se maintient à 39°. Les signes méningés sont moins prononcés. Liquide moins trouble, il y a 620 cellules par millimètre cube. Deuxième injection intra-rachidienne de Septoplix. Le soir la température tombe à 38°.

8 juillet. — L'amélioration est nette. Température : 38°2. Liquide céphalo-rachidien plus clair. Cellules : 180. Troisième injection intra-rachidienne de Septoplix.

9 juillet. — L'amélioration se poursuit. Liquide céphalo-rachidien de plus en plus clair. 120 cellules par mmc. Quatrième injection de Septoplix intra-rachidien.

10 juillet. — Les signes méningés sont peu accusés.

Les jours suivants, l'amélioration se poursuit. La malade est lucide, le liquide céphalo-rachidien devient clair. Les cellules sont au nombre de 40. Nous diminuons progressivement les doses de Septoplix par voie buccale.

Le 25 juillet. — La malade quitte la clinique en bon état.

En résumé, il s'agit d'une méningite aiguë puriforme aseptique traitée par l'intervention chirurgicale large suivie de l'administration de Septoplix. Voici les doses :

1) *Voie buccale.*

Du 5 au 9 juillet.... 6 grammes par jour, donc 24 grammes.
Du 9 au 12 juillet.... 4 grammes par jour, donc 18 grammes.
Du 12 au 18 juillet.... 3 grammes par jour, donc 18 grammes.
Du 18 au 22 juillet.... 2 grammes par jour, donc 8 grammes.
Du 22 au 24 juillet.... 1 gr. 50 par jour, donc 3 grammes.
Total : 65 grammes de Septoplix en comprimés.

2) *Voie intra-rachidienne* :

6 juillet : 20 cc.; ensuite, les 7, 8 et 9 juillet : 15 cc. chaque fois.
Total : 65 cc. à 0,85%.

Cette malade a donc reçu en 20 jours 65 grammes de Septoplix par la voie buccale et 0 gr. 55 par la voie rachidienne en quatre injections. Nous attirons l'attention sur l'amélioration remarquable survenue dans les douze heures qui suivirent la première injection intrarachidienne. Cette injection fut faite le 6 juillet vers 20 heures. La malade eut une nuit agitée avec délire. Le lendemain matin vers 8 heures elle présentait une amélioration alors que, la veille au soir, son état était désespéré.

Observation IV

Otite moyenne droite subaiguë avec labyrinthite et méningite. Intervention chirurgicale. Septoplix. Transfusions. Guérison.

Denis P..., âgé de 54 ans, peintre, souffre d'un écoulement de l'oreille droite depuis quatre mois, lorsque le dimanche 30 octobre 1938, il ressent brusquement des vertiges qui l'obligent à s'aliter. Le lendemain, il veut se lever mais il est repris de vertiges accom-

pagnés de vomissements. Dans ces conditions, il est adressé à la Clinique O.-R.-L., service du Professeur Canuyt.

Examen. — Homme de bonne constitution. Température : 37°4. Pulsations : 64. Oreille droite : écoulement de pus abondant. Chute de la paroi postéro-supérieure. Battements de la caisse. Nystagmus spontané latéralisé vers la gauche dans le regard latéral gauche.

Pas de signes cliniques méningés. Ponction lombaire : liquide clair. Légère hypertension. Examen microscopique : 17 cellules par millimètre cube.

5 novembre. — *Intervention chirurgicale. Evidement pétro-mastoïdien droit. Crâniectomie large. Mise à nu des méninges et du sinus latéral. Anesthésie locale et régionale.*

Lésions purulentes étendues. Pus sous pression. Abcès extra-dural. Sinus latéral et méninges à nu. Pachyméningite du sinus et du cervelet. Incision du sinus latéral. Thrombo-phlébite oblitérante. Déblocage du vaisseau. Evidement pétro-mastoïdien large. Trépanation décompressive. Le jour même, on institue le traitement avec le Septoplix à la dose de 8 comprimés pour 24 heures, soit 4 grammes.

6 novembre 1938. — Température, le matin 38°2; le soir 39°1. Ponction lombaire : cellules 950; polynucléaires 98%. L'état s'est un peu aggravé. Nous décidons de traiter ce malade par le 1162 F. (Septoplix) non seulement en ingestion par la voie buccale, mais également en injection. Injections intra-rachidiennes de 10 cmc. de Septoplix.

7 novembre 1938. — L'état s'est encore un peu aggravé. Nous constatons des signes méningés cliniques nets. Ponction lombaire : 1.200 cellules par mmc. Polynucléaires 98%, donc forme très aiguë de méningite. Pas de microbes. Injection intra-rachidienne de 20 cmc. de Septoplix. Ingestion *per os* de 6 grammes, soit 12 comprimés.

8 novembre 1938. — L'état s'est aggravé. La raideur de la nuque et le Kernig sont plus prononcés. Des vomissements apparaissent. Ponction lombaire : liquide céphalo-rachidien louche, 450 cellules par mmc. Les polynucléaires commencent à diminuer : 60%. Liquide stérile. Transfusion de sang de 100 cc.

9 novembre 1938. — L'amélioration se produit pour la première fois. Les signes cliniques méningés régressent. Ponction lombaire; le liquide redevient clair. 410 cellules par mmc. Les polynucléaires sont tombés à 30% et nous constatons les signes avant-coureurs de la guérison sous la forme de lymphocytes : 55% et macrophages : 15%. Injection intra-rachidienne de 20 cc. de Septoplix. Nous continuons à donner tous les jours 6 grammes par la voie buccale.

10 novembre 1938. — L'amélioration se poursuit. Ponction lombaire : 450 cellules par mmc. Il n'y a plus de polynucléaires. Nous ne voyons que des lymphocytes et des macrophages. Injection intra-rachidienne de 20 cc. de Septoplix.

11 novembre 1938. — L'état est meilleur. La diurèse augmente, le liquide céphalo-rachidien devient clair. Injection intra-rachidienne de Septoplix et 6 grammes *per os*.

12 novembre 1938. — Température normale. Bon état général. A partir de ce moment, l'amélioration se précise chaque jour. La réaction cellulaire diminue dans le liquide céphalo-rachidien. Il persiste seulement quelques vertiges et quelques secousses nystagmiques, bref de l'irritation vestibulaire qui durera encore plusieurs semaines.

7 décembre 1938. — La ponction lombaire montre seulement 20 cellules par mmc.

21 décembre 1938. — Le malade quitte la clinique en bon état. Durant tout ce traitement, nous avons fait des contrôles hématologiques qui ont montré qu'il n'y avait aucune altération du sang par le sulfamide.

En résumé, il s'agit d'une *méningite aiguë grave purulente aseptique d'origine otogène* avec labyrinthite aiguë qui fut très rapidement influencée dans le sens favorable par le traitement sulfamidé par voie intra-rachidienne et par voie digestive. Ce malade a reçu 92 grammes de Septoplix par la voie buccale et 90 cmc. de la solution à 0,85 % par la voie intra-rachidienne.

Observation V

Méningite aiguë purifforme septique à pneumocoque d'origine otogène chez une ancienne traumatisée du crâne et trépanée. Traitement par l'intervention chirurgicale et la Sulfamido-Pyridine, 693, *Dagénan.*

Enfant Germaine Pf..., âgée de 8 ans. Entre à la clinique O.-R.-L., Service du Professeur Canuyt, le 31octobre 1938, pour un écoulement de l'oreille droite avec tuméfaction rétro-auriculaire.

Antécédent important.— Au mois de mai 1938, aurait été renversée par une automobile. *Traumatisme grave du crâne* avec perte de connaissance.

Examen. — Masse fluctuante. Crépitation hématique au niveau de la région occipito-pariétale droite. Dépression douloureuse.

Intervention. Fracture de la région mastoïdienne droite avec enfoncement du rocher et de l'écaille temporale. Ecoulement de sang et de matière cérébrale. Dure-mère à nu animée de battements. La méninge est blessée. Il y a des lésions de la masse cérébrale. Suites opératoires bonnes. Départ le 25 juin 1938. Pas de séquelles.

Début de l'affection de l'oreille droite le 28 octobre 1938 : douleurs de l'oreille droite après un rhume violent. Tuméfaction rétro-auriculaire droite le 29 octobre accompagnée de céphalées. Pas d'écoulement.

Examen O.-R.-L. — Oreille droite : tympan rouge, bombant. Pas de repères. Région mastoïdienne droite tuméfiée, soulevée et fluctuante. La palpation est très douloureuse mais permet de se rendre compte qu'il y a une perte de substance au niveau de la région trépanée après le traumatisme.

Aspect général de l'enfant : maigre, pâle, infectée, fatiguée. température : 40°. Pouls : 120-130. Système nerveux : léger Kernig, aucun autre signe méningé clinique. Ponction lombaire en position couchée. Pression initiale : 38. Examen microscopique : 55 cellules par mmc.

Examen direct. — Pas de microbes. Culture stérile.

Examen ophtalmologique. — Papilles un peu floues, surtout à droite.

Paracentèse droite. — Ecoulement de pus brun foncé, fétide et sous pression. Examen bactériologique du pus : pneumocoques.

Traitement Septoplix : 6 comprimés par jour. Un comprimé toutes les quatre heures.

1er novembre 1938. — Les signes méningés sont plus accusés : Kernig plus marqué. Raideur de la nuque prononcée, torpeur puis agitation. Température : 40°6. Ponction lombaire : 400 cellules par mmc. Liquide trouble et louche. Culture : *pneumocoques.*

2 novembre 1938. — L'état s'est aggravé. La nuit a été très agitée. L'opération est décidée. Ponction lombaire : liquide trouble. Culture : *pneumocoques.*

2 novembre 1938. — *Intervention chirurgicale.* Trépanation mastoïdienne droite. Crâniectomie large. Mise à nu des méninges cérébrales. Les lésions sont étendues, purulentes et diffuses. Libération de l'ancienne brèche de trépanation. Ponction du cerveau dans toutes les directions. Pas d'abcès. Suites opératoires : enfant en état de torpeur; état méningé prononcé et choc opératoire.

3 novembre 1938. — Le traitement avec le Septoplix est supprimé et remplacé par le *Danégan* 693 à la dose d'un demi-comprimé toutes les trois heures, donc 4 comprimés par 24 heures. Etat grave, mais l'enfant répond aux questions.

4 novembre. — Cris, agitation, délire durant la nuit du 3 au 4 novembre. Ponction lombaire. Liquide trouble, culture : *pneumocoques.* Le soir, légère amélioration.

5 novembre. — Amélioration nette. La nuit a été meilleure, les signes méningés diminuent. La température baisse à 38°. Culture : *rares pneumocoques.* Dagénan, un demi-comprimé toutes les 4 heures.

6 novembre. — A partir de cette date, l'état s'améliore lentement mais régulièrement chaque jour, avec cependant quelques alertes dues à des poussées de température sans lendemain. La température baisse. Les signes méningés s'atténuent. Les ponctions lombaires sont faites tous les deux jours et le *liquide céphalorachidien reste stérile.* Nous diminuons progressivement les doses de Dagénan et l'enfant quitte le service en bon état le 29 novembre 1938.

En résumé, méningite aiguë puriforme septique à pneumocoques d'origine otogène traitée par l'intervention chirur-

gicale large et par le Dagénan à la dose de 4 comprimés par 24 heures. L'amélioration fut très rapide et la guérison se maintient.

Observation VI

Mastoïdite, méningite. Intervention chirurgicale. Septoplix, puis Dagénan. Guérison.

Simone C..., âgée de 10 ans, est adressée au Service O.-R.-L., Service du Professeur Canuyt, le 7 octobre 1939 pour otite moyenne aiguë. Dans le passé rien à signaler, sauf que l'enfant a toujours été pâle et chétive.

Maladie actuelle : Depuis dix jours fièvre et douleurs dans les deux oreilles. Depuis huit jours, écoulement de l'oreille droite avec chute thermique. Depuis trois à quatre jours, reprise de la température et douleurs de l'oreille *gauche*.

A l'examen général. — Enfant très chétive. Rien d'autre à signaler. Température à 39°.

Examen O.-R.-L. — Oreille droite : tympan cicatriciel; oreille gauche : gros bouchon de cérumen. La mastoïde est très sensible à la pression.

Du 7 au 12 octobre. — On tente de nombreux lavages d'oreille sans succès. La mastoïde est toujours sensible. Température à 37°5.

13 octobre 1939. — La température monte à 39° dans l'après-midi. L'enfant vomit, a des céphalées, des vertiges.

A l'examen : signes méningés.

Ponction lombaire : liquide trouble avec nombreux polynucléaires. La culture n'a pu être faite.

14 octobre 1939. — Au matin, intervention chirurgicale. Trépanation mastoïdienne gauche. Lésions purulentes étendues, surtout autour du sinus et descendant vers le cervelet. Le sinus est thrombosé.

On donne du Septoplix; 3 grammes par jour, puis 2 grammes, du 14 octobre au 25 octobre 1939.

La température descend progressivement à 37°. L'état général s'améliore. La plaie paraît propre jusqu'au 29 octobre.

Le 29 octobre au soir : température à 38°5.

Le 30 octobre : température à 39°.

Des signes méningés réapparaissent.

Ponction lombaire : cellules incomptables à prédominance de polynucléaires.

On redonne 3 grammes de Septoplix par jour.

Le 1er novembre : température à 37° et s'y maintient.

Le 12 novembre, on supprime le Septoplix; l'enfant va bien.

Le 14 novembre, la température remonte à 38°8. Les signes méningés réapparaissent.

Ponction lombaire : nombreux polynucléaires.

On redonne 3 grammes de Septoplix par jour.

L'enfant dépérit.

Examen général : négatif.

Devant cet état on décide de réintervenir.

1er décembre 1939. — Evidement pétro-mastoïdien avec curetage de la caisse.

On donne 3 grammes de Septoplix par jour.

Du 1er au 12 décembre. — Température entre 37° et 38°. Plaie propre.

Mais état général toujours mauvais.

Le 5 décembre. — Ponction lombaire : nombreuses cellules polynucléaires et lymphocytes.

Le 14 décembre. — Température à 39°. On remplace le Septoplix par 2 grammes de Dagénan par jour.

A partir du 16 décembre, la température se maintient autour de la normale. L'état général s'améliore, l'appétit est revenu.

Fin décembre, on supprime le Danégan.

Le 9 janvier 1940. — L'enfant quitte le service, guérie.

Nous voyons donc que dans ce cas de méningite otogène, chaque fois que l'on supprimait le Septoplix, la température remontait et les signes méningés réapparaissaient. Tout rentrait dans l'ordre dès que l'on redonnait du Septoplix.

L'amélioration a été rapide et nette lorsque nous avons remplacé le Septoplix par le Dagénan.

C'est pour cette raison et à cause de l'évolution de la maladie que nous pensons à une méningite à pneumocoques.

Malheureusement, les circonstances ne nous ont pas permis d'identifier le germe.

B. *OBSERVATIONS NON PERSONNELLES*

Elles ont été rapportées en partie dans la thèse de R. Devernoîx, juin 1938.

Elles comprennent :

3 cas de méningite à streptocoques traitées et guéries dans le service O.-R.-L. de l'hôpital Saint-Joseph de Paris.

54 cas de méningites à streptocoques rapportés par les auteurs français et anglo-américains depuis 1937.

5 cas de guérison de méningites à pneumocoques traités par la sulfamidothérapie.

Nous ne ferons donc que citer les observations de guérison de méningites otogènes à streptocoques, puis celles à pneumocoques publiées après la thèse de Devernoix.

Méningites otogènes à streptocoques.

Pinard et **Maduro**. — Un cas de méningite à streptocoque otogène post-opératoire guéri par le traitement sulfamidé (S^te^ de Laryngologie des Hôpitaux de Paris, 22 mars 1938).

Moulonguet et Lemaitre. — Méningite otogène traitée par l'opération et par l'ingestion de sulfamide (S^te^ de Laryngologie des Hôpitaux de Paris).

Calvet et Bec. — Deux cas de méningite otogène à streptocoques traités par le 1162F (S^te^ de Médecine, Chirurgie et Pharmacie de Toulouse, mai 1938).

Maspeptiol et **Mashas**. — Méningite purulente otogène guérie par mastoïdectomie associée au para-amino-phénylsulfamide (Société médicale des Hôpitaux, 25 novembre 1938).

Ombredanne, **Debré**, **Marie**, **Tiroloix** et **Grenet**. — Trois observations d'enfants atteints de méningites streptococciques otogènes guéries par la médication sulfamidée (*Bulletin et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 4 juill. 1938).

Halphen, Martin et Bignotti. Méningite à streptocoques d'origine mastoïdienne guérie par ingestion et injection intrarachidienne de sulfamide (*Annales d'oto-rhino-laryngologie*, novembre 1938).

Buzoianu, Teodorescu et **Bordea.** Méningite septique labyrinthique. Trépanation du labyrinthe. Guérison (*Spitalul*, février 1939).

Ombredanne et **Mlle Papaionnou.** Méningite otogène à streptocoques. Traitement sulfamidé et chirurgical. Guérison (*Archives de Médecine des enfants*, juin 1939).

Buzoianu, Garbéa et **Bordéa.** — Deux nouveaux cas de méningite puriforme otogène guéris par association de la chirurgie locale et de la sulfamidothérapie (*Revista Stinl. O. R. L.*, 1er octobre 1939

Méningites otogènes à pneumocoques.

Robertson. — Sur un cas de méningite pneumococcique traité avec le 693 (*The Lancet*, nº 6004, 24 septembre 1938).

Cunningham. — Méningite à pneumocoques traitée avec le p. amino-phénil-sulfamide et le 693 (*The Lancet*, nº 6011, 12 novembre 1938).

Reid. — Traitement d'un cas de méningite pneumococcique par le 693. Guérison (*The Lancet*, nº 6002, 10 septembre 1938).

Caussade, Neimann, Thomas et **Kyriacopoulos.** — Méningite suppurée à pneumocoques guérie par la sulfamidothérapie (*Revue médicale de Nancy*, 15 février 1939).

Bolzinger. — Un cas de guérison de méningite aiguë à pneumocoques traité par la sulfamido-pyridine ou Dagénan *per os* (Soc. Militaire Française, séance du 9 mars 1939, *Bulletin*, nº 3, mars 1939).

Moulonguet et **Lemoyne.** Un cas de méningite purulente à pneumocoques traité et guéri par le 693 (Soc. de Laryngologie, séance du 20 février 1939).

CONCLUSIONS

Nous avons commencé notre travail inaugural par un chapitre consacré à la Sulfamidothérapie en général. Nous avons pensé, en effet, qu'il était indispensable de rappeler les bases fondamentales de la question. Les études chimiques et expérimentales ont conduit à la découverte du para-amino-phénylsulfamide, 1162F, ou *Septoplix* d'une part, et à la sulfamidopyridine, 693, ou *Dagénan*, d'autre part.

Ces nouveaux médicaments ont été employés dans les Streptococcies, les Méningococcies, les Gonococcies, les Pneumococcies. Les résultats sont impressionnants et indiscutables.

Nous avons ensuite étudié l'application des Sulfamidés au traitement des méningites otogènes.

Tout d'abord, nous avons insisté sur l'importance primordiale de l'acte chirurgical.

Ensuite nous avons montré que les résultats obtenus dans les méningites otogènes par la Sulfamidothérapie étaient remarquables. Or, il s'agissait dans la majorité des cas de malades graves, presque désespérés, avec des microbes en grande quantité dans le liquide céphalo-rachidien.

Notre Maître, le Professeur Canuyt, pense que le 1162F, ou Septoplix agit surtout dans les méningites à streptocoques et le 693, ou Dagenan, dans les méningites à pneumocoques.

D'autre part, nous attirons l'attention sur les résultats miraculeux que nous avons obtenus tout récemment à Clairvivre (Dordogne) (février-mars 1940), par le 1162F ou Septoplix

dans six cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques. dont deux semblaient désespérés.

La chimiothérapie doit être précoce, intense et fractionnée. L'administration se fera par la voie buccale et la voie rachidienne pour le 1162F ou Septoplix. Elle aura lieu par voie buccale et par voie intramusculaire pour le 693 ou Dagenan.

Les doses fortes sont nécessaires, surtout les premiers jours. Nous avons donné 6 grammes de Septoplix en 24 heures par prises fractionnées de cinquante centigrammes toutes les deux heures. Les injections intrarachidiennes de 20 cc. d'une solution à 0,85 % de 1162F ou Septoplix sont renouvelées une fois par 24 heures jusqu'à ce que l'on obtienne un liquide clair, à formule de mononucléaires et une chute de la température. Cette amélioration survient quelquefois avec une rapidité impressionnante, mais le plus souvent vers le troisième ou le quatrième jour.

Si l'otologiste dispose d'un laboratoire spécialement outillé, il aura un grand intérêt à suivre son malade en faisant doser chaque jour le taux de concentration des Sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien. Le taux optima est de 6 mgr. pour 100 cc.

Les fortes doses sont indispensables, mais il ne faut pas oublier que les Sulfamides sont des poisons toxiques et dangereux qui peuvent déterminer des incidents et même des accidents sérieux.

Nous réserverons donc ces médicaments aux malades gravement atteints et nous conduirons le traitement avec une grande prudence et une surveillance de tous les instants.

En présence d'une méningite aiguë purulente d'origine octogène, l'otologiste doit :

1° Supprimer le foyer causal en faisant une intervention chirurgicale large.

2° Mettre immédiatement en œuvre le traitement par les Sulfamidés. Ce traitement employé à doses fortes et fractionnées stérilise rapidement les espaces sous-arachnoïdiens.

Les résultats sont nets, impressionnants et indiscutables, même sur des malades en plein coma.

Les échecs existent, il faut le savoir.

Il n'en reste pas moins que la découverte des Sulfamidés a complètement modifié le pronostic des méningites purulentes otogènes.

C'est une des plus grandes découvertes de ces dernières années en médecine.

Vu :	Vu :
Le Président de la thèse.	*Le Doyen,*
G. CANUYT.	A. FORSTER.

Clermont, le 15 mars 1940

Vu et permis d'imprimer :
Pour le **Recteur de l'Académie de** Strasbourg
A. FORSTER.

Doyen délégué.

BIBLIOGRAPHIE

Appelbaum (E.). — « Le sulfanilamide et les composés voisins dans le traitement de la méningite secondaire aux affections de l'oreille et du sinus » (*Laryngoscope*, juillet 1938).

Benda (R.). — « A propos de l'action de la sulfamidopyridine (693) sur le pneumocoque » (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 21 octobre 1938).

Buzoiame. — « Méningite septique labyrinthogène, labyrinthectomie totale et sulfamidothérapie suivie de guérison » (*Revue Roumaine d'O.-R.-L.*, avril 1939).

Calvet (J.) et **Bec** (I.). — « Deux cas de méningite otogène à streptocoques traités par le 1162 F » (*Soc. de Médecine, Chirurgie et Pharmacie de Toulouse*, mai 1938).

Calvet (J.), **Moulonguet** (A.) et **Escut** (E.). — « Le traitement des méningites d'origine otitique » (*La Vie Médicale*, 25 octobre et 10 novembre 1938).

Canuyt (G.). — « Quatre cas de méningite aiguë d'origine otogène, traités par l'intervention chirurgicale large et le 1162 F (Septoplix). Guérison. Quelques réflexions sur le Septoplix » (*Annales d'Oto-Laryngologie*, juillet 1939 et *Soc. de Laryngologie des Hôpitaux*, Paris, 19 juin 1939).

— « Méningite aiguë puriforme à pneumocoques d'origine otogène chez une ancienne traumatisée du crâne et trépanée. Traitement par l'intervention chirurgicale et la sulfamidopyridine 693-Danégan. Guérison » (*Annales d'Oto-Laryngologie*, juillet 1939).

Caussade, **Neimann**, **Thomas** et **Kyriacopoulus**. — « Méningite suppurée à pneumocoques guérie par la sulfamidothérapie » (*Revue médicale de l'Est*, n° 4, 1939).

Cunningham (A.). — « Méningite à pneumocoques traitée avec le p. amino-benzène-sulfamide et le Dagénan » (*The Lancet*, n° 6011, novembre 1938).

Craddock. — « Sulfanilamide et méningite » (*Brit. Med. Journ.*, 18 juin 1938).

Durel (P.), **Halpern** (B.-N.), **Dubost** (P.) et **Allinne** (Mlle). — « Passage dans le sang, dans le liquide céphalo-rachidien et dans les urines de la sulfamidopyridine (693) » (*Presse Médicale*, juin 1939).

Durel (P.). — « Posologie des sulfamidés » (*Europe Médicale*, mai 1939).

Devernoix (R.). — *Pronostic et traitement des méningites septiques otogènes par le para-amino-phénil-sulfamide* (1162 F), thèse, Paris, juillet 1938.

Favre. — « Chimiothérapie et sérothérapie au cours des méningites otogènes » (*Société de Médecine, de Chirurgie et Pharmacie de Toulouse*, avril 1938).

Fillatre (G.). — *Traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques par les dérivés sulfamidés* (thèse de Médecine, mars 1939).

Flake (C. G.) et **Carey** (B. W.). — « P. amino-phényl-sulfamide et ses dérivés dans le traitement des infections à streptocoque hémolytique de l'oreille moyenne et de la mastoïde : 6 cas chez l'enfant » (*New England J. of Med. Boston*, décembre 1937).

Gaston (A.). — « La chimiothérapie des corps sulfamidés dans les infections oto-rhino-laryngologiques et au cours des méningites septiques » (*Annales d'O.-R.-L.*, mai 1938).

Halphen, **Martin** (R.) et **Bignotti**. — « Méningite à streptocoques d'origine mastoïdienne guérie par ingestion et injections intrarachidiennes de sulfamide » (*Annales d'Oto-Laryngologie*, novembre 1938).

Hubert (C.). — « Quatre cas de méningites post-otitiques (3 à streptocoques, 1 à pneumocoques mucosus) traités par le 1162 F. Présentation de 4 malades guéris » (*Société Parisienne d'O.-R.-L.*, séance du 6 avril 1938).

— « Traitement des méningites post-otitiques à streptocoques et

à pneumocoques mucosus par le 1162 F » (*Presse Médicale*, 14 mai 1938).

— « Le traitement chimiothérapique de la méningite otitique » (*Paris Médical*, 3 septembre 1938).

Kopetzky (S.-T.). — « Le traitement de la méningite otogène » (*Annales of otology*, St-*Louis*, 47, n° L, mars 1938).

Kline (O. R.). — « Méningites d'origine otitique » (*Archives of ololaryngology*, juin 1938).

Kocka (Prague). — *Méningites otogènes à pneumocoques mucosus* (Casopis, Lekarn, Ceskyck, 1935).

Lévy (R.-B.). — « L'emploi du Prontosil et du sulfanilamide dans le traitement de la méningite otogène; huit observations » (*Ann. of. otology*, décembre 1937).

Liége (R.). — « Chimiothérapie et méningites aiguës dans la pratique médicale » (*Le Concours Médical*, décembre 1938).

Long et **Bliss**. — « Emploi du para-amino-phényl-sulfamide et de ses dérivés dans le traitemert des infections dues au streptocoque *Beta* hémolytique, au pneumocoque et au méningocoque » (*J. of Chimotherapy and Adv. Ther.*, 14 juillet 1937).

Maergraith et **Vollum**. — « Effet bactériostatique du p. amino-benzène-sulfamide de la soluseptazine et du Dagenan » (*British medical Journal*, novembre 1938).

Martin (R.) et **Delaunay** (A.). — « Méningite purulente primitive à streptocoque hémolytiques guérie par le p. amino-phényl-sulfamide » (*Soc. de Pédiatrie de Paris*, 15 juin 1937).

— « L'action du 1162 F sur les méningites purulentes à streptocoques et accessoirement à méningocoques » (*Presse Médicale*, 6 octobre 1937).

— « Les incidents et les accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre » (*Ann. médico-chirurgicales*, mars 1938).

— « Traitement de méningites purulentes à streptocoques par le p. amino-phényl-sulfamide » (*Ann. médico-chirurgicales*, 15 mars 1938).

— « Chimiothérapie des méningites à streptocoques. La théra-

peutique actuelle par le para-amino-phényl-sulfamide » (*Le Journal Médical Français*, mai 1938).

Martin (R.). — « Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le 1162 F. Intérêt des injections de sulfamide par la voie intra-rachidienne et du dosage de ce produit dans le liquide céphalo-rachidien » (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, juin 1938).

— « Conduite du traitement des méningites purulentes par le 1162 F » (*Paris Médical*, 5 novembre 1938).

— « L'importance des injections intra-rachidiennes de para-amino-phényl-sulfamide (1162 F) dans le traitement des méningites cérébro-spinales traitées par le sérum et les sulfamides » (*Presse Médicale*, janvier 1940).

Moulonguet et **Lemaitre**. — « Méningite otogène traitée par l'opération de Westgenhofer-Ody et par ingestion de sulfamide » (*Société de Laryngologie des Hôpitaux de Paris*, 16 mai 1938).

Moulonguet et **Lemoine**. — « Un cas de méningite purulente à pneumocoques traitée et guérie par la sulfamide-pyridine ou 693 » (*Soc. de Laryngologie*, février 1939).

Moulonguet, **Piquet** et **Delobel**. — « Traitement des méningites otogènes » (*Rapport au Congrès de la Soc. franç. d'oto-laryngologie*, 1935).

Maspeptiol (P.) et **Mashas** (H.). — « Méningite purulente otogène guérie par mastoïdectomie associée au p. amino-phényl-sulfamide » (*Soc. Médicale des Hôpitaux*, novembre 1938).

Neal (J.-B.) et **Appelbaum** (E.). — « Expérience avec le sulfamide dans les méningites » (*Ann. Journ. Medical Science*, vol. 195, février 1938).

Nitti et **Simon**. — « Etat actuel de la chimiothérapie antistreptocoque » (*Paris Médical*, juin 1937).

Nitti (F.) et **Bovet** (D.). — « Les septicémies streptocoques expérimentales et leur traitement par le p. amino-phényl-sulfamide » (*C. R. Acad. des Sciences*, 30 mars 1936).

Noël Fissinger. — « Les abus en chimiothérapie » (*Journ. des Praticiens*, mars 1939).

Ombredanne, **Hubert**, **Hinojar** et **Canuyt**. — « Quelques aspects

du problème mastoïdien au cours du traitement sulfamidé des méningites otogènes à streptocoques » (*Congrès français d'O.-R.-L.*, octobre 1938).

Ombredanne, **Papaionnou** (Mlle), **Martin** et **Tixier**. — « Méningite otitique à streptocoques. Traitement sulfamidé et chirurgical. Guérison » (*Société de Pédiatrie*, mars 1939).

Ombredanne. — « Quelques aspects du problème mastoïdien au cours du traitement sulfamidé des méningites otogènes à streptocoques » (*Annales d'oto-laryngologie*, juin 1939).

Oudet (P.). — « Agranulocytose survenue au cours du traitement d'une pneumonie par le Dagénan » (*Soc. Méd. de Strasbourg et du Bas-Rhin*, juillet 1938).

Palazzoli et **Levinson**. — « Action du Dagénan 693 dans la gonococcie » (*Ann. des maladies vénér.*, octobre 1938).

Pautrier et **Laugier** (P.). — « Nouveaux résultats obtenus dans le traitement de la blennorragie par les sulfamidés » (*Réun. dermatol. de Strasbourg*, novembre 1938).

Pinard (M.) et **Maduro** (J.-R.). — « Un cas de méningite à streptocoque otogène post-opératoire par le traitement sulfamidé » (*Soc. de Laryngologie des Hôpitaux de Paris*, mars 1938).

Schwentker, **Clason** et **Morgan**. — « Utilisation du principe amino-benzène-sulfamide dans le traitement des méningites à streptocoques hémolytiques » (*Bull. John's Hopkins*, avril 1937).

Svenson (L. S.). — « Action du sulfamide sur la méningite otogène à streptocoques » (*Nord Médical*, mars 1939).

Tixier. — « Le traitement des méningites aiguës par le sulfamide » (*Arch. de Méd. des enfants*, octobre 1938).

Trachsler. — « Sulfamide in streptococcal meningitis » (*Lancet*, p. 304, 1938).

Trefouël (J. et Mme), **N. H.** (F.) et **Bovet** (D.). — Activité du para-amino-phényl-sulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin » (*C. R. Soc. de Biol. T. Ro.*, 1935, p. 756).

— « Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses » (*Annales médico-chirurgicales*, mars 1938).

Teyssier (S. et L.). — « Traitement des méningites purulentes de

l'enfance par le p. amino-phényl-sulfamide » (*Gazette Médicale de France*, novembre 1938).

Van Nienwenhuyse. — « Méningites à streptocoques et septicémies à streptocoques d'origine otitique, traitées par le sérum de Vincent et le Rubiazol. Guérison » (*Ann. d'oto-laryngologie*, 1936, n° 6, p. 923).

Weber (A.). — *Traitement chimiothérapique de certaines pneumopathies aiguës de l'adulte par le p. amino-benzène-sulfamido-pyridine* (thèse, Clermont-Ferrand, novembre 1939).

Withe (L. L.). — « Méningite otitique traitée par le sulfanilamide » (*Archives of otol.*, janvier 1939).

Whitby. — « La chimiothérapie des infections pneumococciques et autres par le p. amino-benzène-sulfamido-pyridine » (*The Lancet*, n° 5987, 28 mai 1938).

TABLE DES MATIERES

Historique et chimie de la sulfamidothérapie..... 9
Application des sulfamides dans les divers domaines de la médecine 15
Les méningites otogènes avant la sulfamidothérapie..... 20
Les méningites otogènes après la sulfamidothérapie..... 24
Emploi des sulfamides..... 26
Incidents et accidents de la sulfamidothérapie..... 29
Abus de la sulfamidothérapie..... 32
Conduite du traitement d'une méningite otogène..... 34
Observations personnelles..... 42
Observations non personnelles..... 55
Conclusions 57
Bibliographie 61

Bordeaux. — Impr. Bière, 18, rue du Peugue. — 1940.